

## ARTIGO ORIGINAL

## PROCALCITONINA COMO FERRAMENTA DE GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM COVID-19

### PROCALCITONIN AS ANTIMICROBIAL MANAGEMENT TOOL IN COVID-19 PATIENTS

## HIGHLIGHTS

1. Terapia guiada por procalcitonina no Covid-19 reduz a utilização de antimicrobianos.
2. Níveis séricos de procalcitonina mostraram associação com mortalidade.
3. Houve relação entre níveis séricos de PCT e marcadores laboratoriais relacionados à infecção bacteriana.

Maria Helena Lenardt<sup>1</sup> Clovis Cechinel<sup>1</sup> João Alberto Martins Rodrigues<sup>1</sup> Maria Angélica Binotto<sup>2</sup> Isabel de Lima Zanata<sup>3</sup> Rosane Kraus<sup>1</sup> Daiane Maria da Silva Marques<sup>1</sup> 

## ABSTRACT

**Objective:** to investigate the relationship between procalcitonin in the differential diagnosis of bacterial coinfection in COVID-19 patients. **Method:** a cross-sectional retrospective study conducted between February and March 2021 in the Intensive Care Unit of a public hospital from southern Brazil by filling in a form. Descriptive statistical analyses were performed, as well as of association between variables. **Results:** of the 231 patients, 28.14% presented infection (63.20% in the lungs), 25% had bacteria isolated, 77.49% used antimicrobials and, in 14.72% of the cases, procalcitonin > 2 ng/mL. There was a significant association between antimicrobial use and infection ( $p=0.001$ ), isolation of bacteria ( $p<0.001$ ), topography of the infection ( $p<0.001$ ) and procalcitonin values ( $p<0.001$ ). Procalcitonin use showed an association with bacterial infection ( $p<0.001$ ), isolation of bacteria ( $p<0.001$ ), antimicrobial use ( $p=0.001$ ) and death ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** procalcitonin can reduce empirical antimicrobial use and stimulate detection and identification of pathogens, taking into account the clinical and epidemiological data.

**DESCRIPTORS:** Antimicrobial Management; COVID-19; Procalcitonin; In-hospital Infection Control Services; Intensive Care Unit.

## COMO REFERENCIAR ESTE ARTIGO:

Lenardt MH, Cechinel C, Rodrigues JAM, Binotto MA, Zanata I de L, Kraus R, et al. Procalcitonin as antimicrobial management tool in Covid-19 patients. *Cogitare Enferm.* [Internet]. 2023 [cited in "insert year, month, day"]; 28. Available from: <https://dx.doi.org/10.1590/ce.v28i0.89833>.

<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Estadual do Centro-Oeste, Departamento de Educação Física, Irati, PR, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Tuiuti do Paraná, Departamento de Distúrbio de Comunicação, Curitiba, PR, Brasil

## INTRODUÇÃO

A pandemia de Covid-19 impôs uma demanda significativa ao sistema de saúde de todo o mundo. Houve aumento da necessidade de ampliação emergencial de pessoal qualificado, insumos e, além disso, algumas condutas foram baseadas em orientações nacionais e internacionais em sua maioria empíricas, imprimindo ao sistema de saúde custos não previstos<sup>1</sup>.

No contexto da pandemia de Covid-19, em pacientes que apresentam sinais clínicos iniciais de febre, taquipneia, hipóxia, infiltrados pulmonares em exame de imagem do tórax e aumento de biomarcadores como a Proteína C-reativa (PCR)<sup>2</sup>, torna-se um desafio o uso racional de antimicrobianos e a exclusão de coinfeção bacteriana. As taxas de coinfeção bacteriana são estimadas em 7 a 14%<sup>3-4</sup>. Ainda assim, no início da pandemia, 80% dos pacientes com Covid-19 receberam tratamento com antibióticos<sup>5</sup>.

O *National Institute for Health and Care Excellence*, em março de 2021, orientou a realização de diversos testes que auxiliam a tomada de decisão sobre o uso de antibióticos. Entre os exames, destacam-se o hemograma completo, imagens do tórax (raio-X, tomografia computadorizada ou ultrassom), amostras de sangue, de urina e swab de naso e orofaringe para teste de reação em cadeia da polimerase viral respiratória (patógeno atípico), não indicando a dosagem Procalcitonina (PCT)<sup>4</sup>.

Durante a pandemia, a PCT foi inicialmente utilizada para diagnóstico de Covid-19<sup>6-7</sup>, avaliação da gravidade de infecção<sup>8-10</sup> e detecção de coinfeção bacteriana. Uma metanálise da *Cochrane* de novembro de 2020, avaliou testes laboratoriais de rotina para Covid-19, incluindo PCT, evidenciando baixa sensibilidade (que variou de zero a 48%) e especificidade (de 26 a 95%) para o diagnóstico de Covid-19<sup>6</sup>. Posteriormente, um estudo de coorte observacional, conduzido na emergência de hospital terciário na Itália com 444 pacientes, considerou como intervenção a inclusão do PCT no painel de exames pré-intervenções que incluía hemograma, fibrinogênio, tempo atividade protrombina, glicose, creatinina, sódio, potássio, alanina amino-transferase (ALT), bilirrubinas totais, desidrogenase láctica (LDH), PCR e interleucina-6. Observou-se que a PCT não foi útil para o diagnóstico diferencial de Covid-19 no setor de emergência em pacientes que apresentavam febre ou sintomas respiratórios<sup>7</sup>.

A PCT é amplamente utilizada para avaliar o risco de infecção bacteriana, progressão para sepse grave e choque séptico em conjunto com outros achados laboratoriais e avaliação clínica. A variação nos níveis de PCT foi proposta para diferenciar inflamação sistêmica de origem viral daquela de origem bacteriana em pneumonia adquirida na comunidade e sepse. O aumento significativo nos níveis séricos de PCT, indicaria infecção bacteriana<sup>11</sup>.

A PCT pode surgir como uma estratégia na identificação de pacientes com Covid-19 que não apresentam coinfeção bacteriana tendo como propósito a redução da prescrição de antimicrobianos<sup>12</sup>. Vários estudos relatam que níveis elevados de PCT estão positivamente associados à gravidade de Covid-19<sup>8-10</sup>, além disso as medidas seriadas podem ser úteis na previsão de prognóstico<sup>13</sup>.

Uma metanálise, que objetivou investigar se a PCT desempenharia um papel na distinção de pacientes com ou sem Covid-19 grave, demonstrou que os valores aumentados de PCT estão relacionados a um risco cinco vezes maior de infecção grave por SARS-CoV-2<sup>14</sup>. Outros estudos, no entanto, sugerem que o uso de PCT serviria como um guia para o descalonamento de antibióticos, reduzindo o uso de antibióticos em dois dias em pacientes com Covid-19<sup>15</sup>. A gravidade e inflamação dos pacientes portadores de Covid-19 levou ao uso indiscriminado de antimicrobianos, tornando o diagnóstico de coinfeção bacteriana um desafio.

A pandemia, portanto, reduziu o sucesso dos *Antimicrobial Stewardship Programs*

no Reino Unido com aumento do consumo de antibióticos, apesar da ausência de infecções bacterianas<sup>16</sup>. Desse modo, a implementação e expansão do conceito de gestão clínica do uso de antimicrobianos, priorizando, especialmente, as atividades realizadas por um time interdisciplinar, tornam-se muito importantes.

A maioria dos estudos que investigaram a utilidade da terapia guiada por PCT em pacientes com Covid-19 encontraram uso reduzido de antibióticos sem impacto negativo nos resultados<sup>15,17-19</sup>. O ponto de corte de PCT de 0,5 ng/mL foi estudado no diagnóstico diferencial entre infecções virais e bacterianas<sup>20</sup>. A PCT foi investigada em um grande número de estudos com diferentes populações e ambientes, com resultados divergentes. Esses achados podem ser explicados devido a vários fatores, incluindo diferentes valores de corte e estratégias, implementação de rotina de terapia guiada por PCT, adesão ao protocolo ou a presença de programas de manejo de antimicrobianos<sup>21</sup>.

Com o objetivo de obter melhoria do gerenciamento dos pacientes, o exame PCT foi inserido no rol de exames a serem solicitados em um hospital de atendimento exclusivo do Sistema Único de Saúde de uma capital do sul do Brasil. Diante do exposto, o presente estudo objetivou investigar a relação da procalcitonina no diagnóstico diferencial de coinfeção bacteriana em pacientes com Covid-19.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo desenvolvido em hospital público de uma capital do sul do Brasil, com dados secundários extraídos da planilha do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) e do prontuário eletrônico Tasy®. A população incluída foi composta de pacientes que evoluíram com a forma grave de Covid-19 e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) nos 84 leitos de UTI da Instituição.

Estabeleceram-se os seguintes critérios de inclusão: ter idade  $\geq 18$  anos e apresentar diagnóstico confirmado pra Covid-19 pelo teste *Reserve Transcription Polymerase Chain Reaction*, constar internação em UTI com indicação de posição prona e coleta de PCT pela equipe assistencial. Critérios de exclusão: Covid-19 grave sem indicação de via aérea invasiva e posição prona.

Os dados foram coletados no período amostral de dois meses, que compreendeu o intervalo entre fevereiro e março de 2021. Para a coleta de dados foi elaborado um formulário constituído pelas variáveis de interesse: sexo, presença de infecção e topografia, confirmação da infecção relacionada à saúde (IRAS) definida pela SCIH, resultado de cultura, parâmetros hematológicos (leucócitos, neutrófilos, bastões), PCT, uso de antimicrobianos e presença de intervenção do infectologista com suspensão ou não do antimicrobiano. Os critérios diagnósticos de IRAS levaram em consideração documentos emitidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)<sup>22</sup>.

O estudo foi realizado com pacientes internados em leitos críticos haja vista a disponibilização majoritária destes leitos à população, neste período. Quanto ao perfil da população, definiu-se os pacientes com SRAG e com necessidade de posição prona, pois apresentavam relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  baixa, sendo um grupo mais homogêneo para comparação. Os dados foram coletados pelos pesquisadores em planilhas da SCIH, complementadas com informações encaminhadas do Laboratório Municipal de Curitiba e do prontuário eletrônico. Optou-se por seguimento de dois meses para que os dados pudessem ser trabalhados rapidamente por estatísticos e avaliar posteriores mudanças nas práticas assistenciais. Os valores de referência e os critérios de interpretação do PCT neste estudo foram:  $\text{PCT} < 0,5 \text{ ng/mL}$ , exame normal e com baixo risco para septicemia;  $\text{PCT}$  entre 0,5 a dois  $\text{ng/mL}$ , inflamações sistêmicas e  $\text{PCT} > \text{dois ng/mL}$ , infecções bacterianas graves ou choque séptico<sup>20</sup>.

Os dados foram organizados em planilhas do Excel® e posteriormente analisados no ambiente R 4.0.4<sup>23</sup>. Realizaram-se análises estatísticas descritivas, com distribuição de frequências simples, relativas, intervalo de confiança, e associação entre variáveis com o teste qui quadrado de Pearson e teste exato de Fisher quando  $n < \text{cinco}$ . Os testes foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

O estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde, CEP/SD 5.250.857.

## RESULTADOS

Observa-se que dos 231 pacientes selecionados para a amostra, 126 (54,55%) eram do sexo masculino, 146 (63,20%) apresentaram infecção pulmonar e 159 (68,83%) foram a óbito. Houve suspeição de infecção pelo médico assistente em 65 (28,14%) pacientes, sendo as infecções confirmadas, segundo critérios da ANVISA, pelo infectologista em 95 (41,13%). A topografia de infecção mais comumente relatada foi a pulmonar 146 (63,20%), 179 (77,49%) utilizaram antibióticos, 58 (24,11%) com identificação de bactérias, 34 (14,72%) com probabilidade de coinfeção bacteriana de acordo com o nível da PCT (Tabela 1).

**Tabela 1** – Distribuição de frequência das variáveis de interesse do estudo. Curitiba, PR, Brasil, 2021

Variável		n <sup>†</sup>	%	IC <sup>‡</sup> (95%)	
Sexo	Feminino	105	45,45	39,16	51,9
	Masculino	126	54,55	48,1	60,84
Desfecho	Não óbito	72	31,17	25,54	37,41
	Óbito	159	68,83	62,59	74,46
Infecção relacionada à Assistência à Saúde	Não	166	71,86	65,74	77,27
	Sim	65	28,14	22,73	34,26
Infecção confirmada	Não	136	58,87	52,43	65,02
Critérios ANVISA <sup>§</sup>	Sim	95	41,13	34,98	47,57
Topografia	Infecção de corrente sanguínea	7	3,03	1,48	6,12
	Sítio de infecção não identificado	69	29,87	24,34	36,06
	Pele - Partes Moles	1	0,43	0,076	2,41
	Pulmonar	146	63,20	56,82	69,16
	Urina	8	3,46	1,77	6,68
Bactéria isolada	Não	173	74,89	68,92	80,05
	Sim	58	25,11	19,95	31,08
Uso de antibióticos	Não	52	22,51	17,6	28,32
	Sim	179	77,49	71,68	82,4

Procalcitonina	Normal	136	58,87	52,43	65,02
	Infecção viral	61	26,41	21,14	32,44
	Probabilidade coinfeção bacteriana	34	14,72	10,73	19,86

Nota: †n = Número de pacientes no subgrupo; ‡IC = Intervalo de Confiança; §ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fonte: Os autores (2021).

Evidencia-se, na Tabela 2, que dos pacientes com probabilidade de coinfeção bacteriana (PCT > 2ng/mL) um (2,9%) não utilizou antimicrobianos, nove (26,5%) utilizaram e foi suspenso o uso, 24 (70,6%) usaram e não foi suspenso pelo médico assistente. Em contrapartida, em pacientes com exame normal (PCT < 0,5ng/mL) observou-se que 41 (30,1%) não usaram antibióticos, 53 (39%) utilizaram e o uso foi interrompido, 42 (30,9%) usaram e não foi suspenso após a saída do resultado da PCT, pelo médico assistente. Ainda, observa-se que houve associação entre o uso de antimicrobianos e a infecção definida pela equipe assistencial, diagnóstico infecção SCIH, topografia da infecção e isolamento de bactérias nas culturas ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 2** – Distribuição de frequência da associação entre uso de antimicrobianos e as variáveis de interesse do estudo. Curitiba, PR, Brasil, 2021

Variáveis	Covariáveis	Antibióticos						p-valor
		Não usou		Usou e suspendeu		e Usou e não suspendeu		
		n <sup>†</sup>	%lin <sup>‡</sup>	n <sup>†</sup>	%lin <sup>‡</sup>	n <sup>†</sup>	%lin <sup>‡</sup>	
Sexo	Feminino	27	25,7	30	28,6	48	45,7	0,363
	Masculino	25	19,8	46	36,5	55	43,7	
Desfecho	Não óbito	17	23,6	30	41,7	25	34,7	0,091
	Óbito	35	22	46	28,9	78	49,1	
IRAS <sup>§</sup>	Não	48	28,9	63	38	55	33,1	<0,001
	Sim	4	6,2	13	20	48	73,8	
IC <sup>††</sup>	Não	39	28,7	28	20,6	69	50,7	<0,001
	Sim	13	13,7	48	50,5	34	35,8	
Topografia	Infecção de corrente sanguínea	0	0	2	28,6	5	71,4	<0,001
	Não	33	47,8	14	20,3	22	31,9	
	Pele - Partes Moles	0	0	1	100	0	0	
	Pulmonar	19	13	59	40,4	68	46,6	
	Urina	0	0	0	0	8	100	
Bactéria isolada	Não	48	27,7	65	37,6	60	34,7	<0,001
	Sim	4	6,9	11	19	43	74,1	

PCT <sup>††</sup>	Normal	41	30,1	53	39	42	30,9	<0,001
	Infecção viral	10	16,4	14	23	37	60,7	
	Probabilidade bacteriana coinfecção	1	2,9	9	26,5	24	70,6	

Teste utilizado: Qui-quadrado de Pearson.

Nota: <sup>†</sup>n = Número de pacientes no subgrupo; <sup>†</sup>%lin = Valor em cada linha como uma porcentagem do total da linha; <sup>§</sup>IRAS = Infecção relacionada à saúde; <sup>††</sup>IC = Infecção confirmada pelos critérios da ANVISA; <sup>††</sup>PCT = Procalcitonina sérica.

Fonte: Os autores (2021).

Na Tabela 3, categoriza-se a PCT em três subgrupos de acordo com seu o valor sérico, subgrupo A PCT<0,5ng/mL, B PCT 0,5 a dois ng/mL e C PCT> dois ng/mL. Observa-se a relação entre os valores de PCT sérica e o aumento de marcadores laboratoriais relacionados a infecções bacterianas como leucócitos totais, neutrófilos, bastões e PCR. Com resultado de PCT<0,5ng/mL, foram encontrados valores médios de leucócitos de 12.405 (DP 5.224), neutrófilos 10.884 (DP 4.714), bastões 799 (DP 715), e PCR 130 (DP 98); quando a PCT chega a níveis entre 0,5 e dois ng/mL os valores médios de leucócitos sobem para 16.761 (DP 7.787), neutrófilos 14.775 (DP 6.643), bastões 1.648 (DP 1.822), e PCR 169 (DP 92); com valores de PCT> dois ng/mL os valores médios de leucócitos aumentam para 16.478 (DP 8.609), neutrófilos 14.396 (DP 8.128), bastões 1.927 (DP 1.629), e PCR 192 (DP 127).

**Tabela 3** – Parâmetros descritivos dos valores de exames laboratoriais relacionados a infecções bacterianas e os níveis de <sup>†</sup>PCT. Curitiba, PR, Brasil, 2021

Variável	A (PCT <sup>†</sup> <0,5ng/mL)				B (PCT <sup>†</sup> 0,5 a 2ng/mL)				C (PCT <sup>†</sup> >2ng/mL)			
	M <sup>‡</sup>	MD <sup>§</sup>	DP <sup>††</sup>	IIQ <sup>††</sup>	M <sup>‡</sup>	MD <sup>§</sup>	DP <sup>††</sup>	IIQ <sup>††</sup>	M <sup>‡</sup>	MD <sup>§</sup>	DP <sup>††</sup>	IIQ <sup>††</sup>
Leucócitos Totais	12.405	11.395	5.224	6.925	16.478	16.590	7.787	8.810	16.761	15.520	8.609	11.195
Neutrófilos	10.884	10.029	4.714	6.115	14.775	14.988	6.643	8.112	14.396	12.400	8.128	9.507
Bastões	799	635	715	666	1.648	1.207	1.822	1.599	1.927	1.457	1.629	2.656
PCR <sup>§§</sup>	130	122	98	105	169	158	92	128	192	165	127	211

Teste utilizado: Teste de Fisher, Teste de normalidade (Shapiro-Wilk)

Nota: <sup>†</sup>PCT = Procalcitonina sérica; <sup>‡</sup>M = Média; <sup>§</sup>MD = Mediana; <sup>††</sup>DP = Desvio padrão; <sup>††</sup>IIQ = Intervalo interquartil; <sup>§§</sup>PCR = Proteína C-reativa.

Fonte: Os autores (2021).

Observa-se na Tabela 4 a distribuição de frequência e associação das variáveis de interesse com valores de PCT de acordo com a categorização proposta. Houve significância estatística entre os níveis séricos de PCT e a mortalidade. Do total de óbitos, 80 (50,3%) ocorreram em pacientes que apresentavam níveis séricos de PCT≤0,5ng/mL, 49 (30,8%) PCT entre 0,5 e dois ng/mL e 30 (18,9%) PCT≥ dois ng/mL. Considerando-se o subgrupo de 136 pacientes que apresentaram PCT≤0,5ng/mL a mortalidade foi observada em 80 (58,8%), dos 61 pacientes com PCT de 0,5 a dois ng/mL 49 (80,3%) e dos 34 com PCT> dois ng/mL 30 (88,2%) ( $p<0,001$ ).

Houve significância estatística entre infecção relacionada à saúde referida pelo médico assistente e os níveis de PCT, na qual PCT<0,5ng/mL foi encontrada em 26 (19,1%) dos pacientes com infecção, PCT 0,5 a dois ng/mL 27 (44,3%) e PCT> dois ng/mL 12 (35,3%) ( $p<0,001$ ). No subgrupo com níveis de PCT<0,5ng/mL identificou-se o agente bacteriano

em 22 pacientes (16,2%), PCT 0,5 a dois ng/mL 23 (37,7%) e PCT > dois ng/mL 13 (38,2%) ( $p < 0,001$ ) e utilizou-se antimicrobianos em 95 (69,9%) do subgrupo PCT < 0,5 ng/mL, 51 (83,6%) do subgrupo PCT 0,5 a dois ng/mL e 33 (97,1%) PCT > dois ng/mL ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 4** - Distribuição de frequência e associação das variáveis de interesse com valores de  $^{\dagger}$ PCT de acordo com a categorização proposta. Curitiba, PR, Brasil, 2021

Variáveis/ Covariáveis n <sup>†</sup>	A (PCT <sup>†</sup> <0,5ng/mL)				B (PCT <sup>†</sup> 0,5 a 2ng/mL)				C (PCT <sup>†</sup> >2ng/mL)				p-valor	
	%lin <sup>§</sup>	%col <sup>††</sup>	%total	n <sup>†</sup>	%lin <sup>§</sup>	%col <sup>††</sup>	%total	n <sup>†</sup>	%lin <sup>§</sup>	%col <sup>††</sup>	%total	n <sup>†</sup>		
Sexo	Feminino	63	60	46,3	27,3	26	24,8	42,6	11,3	16	15,2	47,1	6,9	0,871
	Masculino	73	57,9	53,7	31,6	35	27,8	57,4	15,2	18	14,3	52,9	7,8	
Desfecho	Não óbito	56	77,8	41,2	24,2	12	16,7	19,7	5,2	4	5,6	11,8	1,7	<0,001
	Óbito	80	50,3	58,8	34,6	49	30,8	80,3	21,2	30	18,9	88,2	13	
IRAS <sup>††</sup>	Não	110	66,3	80,9	47,6	34	20,5	55,7	14,7	22	13,3	64,7	9,5	<0,001
	Sim	26	40	19,1	11,3	27	41,5	44,3	11,7	12	18,5	35,3	5,2	
IC <sup>§§</sup>	Não	81	59,6	59,6	35,1	38	27,9	62,3	16,5	17	12,5	50	7,4	0,49
	Sim	55	57,9	40,4	23,8	23	24,2	37,7	10	17	17,9	50	7,4	
Topografia	Infecção de corrente sanguínea	2	28,6	1,5	0,9	3	42,9	4,9	1,3	2	28,6	5,9	0,9	0,036
	Não	52	75,4	38,2	22,5	13	18,8	21,3	5,6	4	5,8	11,8	1,7	
	Pele - Partes Moles	1	100	0,7	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Pulmonar	78	53,4	57,4	33,8	41	28,1	67,2	17,7	27	18,5	79,4	11,7	
	Urina	3	37,5	2,2	1,3	4	50	6,6	1,7	1	12,5	2,9	0,4	
Bactéria isolada	Não	114	65,9	83,8	49,4	38	22	62,3	16,5	21	12,1	61,8	9,1	<0,001
	Sim	22	37,9	16,2	9,5	23	39,7	37,7	10	13	22,4	38,2	5,6	
Uso de antibióticos	Não	41	78,8	30,1	17,7	10	19,2	16,4	4,3	1	1,9	2,9	0,4	<0,001
	Sim	95	53,1	69,9	41,1	51	28,5	83,6	22,1	33	18,4	97,1	14,3	

Nota:  $^{\dagger}$ PCT = Procalcitonina sérica;  $^{\ddagger}$ n = Número de pacientes no subgrupo;  $^{\S}$ lin = Valor em cada linha como uma porcentagem do total da linha;  $^{\dagger\dagger}$ col = Percentuais nas colunas, ou seja, soma 100% na categoria da coluna;  $^{\ddagger\dagger}$ IRAS = infecção relacionada à saúde;  $^{\S\S}$ IC = Infecção confirmada pelos critérios da ANVISA.

Fonte: Os autores (2021).

## DISCUSSÃO

Estudo transversal realizado com 93 pacientes de uma UTI do sul do Brasil, objetivou descrever o perfil dos pacientes internados por Covid-19 e avaliar quais variáveis apresentavam relação com mortalidade. Dos pacientes, 50,5% eram do sexo masculino, sendo encontrada uma mortalidade de 69,3%<sup>24</sup>.

O *National Institute for Health and Care Excellence* em março de 2021, aponta a ocorrência da coinfeção bacteriana, em aproximadamente oito por cento (8%) das pessoas com Covid-19<sup>4</sup>. Uma metanálise, que objetivou avaliar a proporção de pacientes com coinfeção bacteriana, fúngica e ou viral, evidenciou que sete por cento (7%) dos pacientes

com Covid-19 hospitalizados apresentaram uma coinfeção bacteriana, essa proporção aumenta para 14% em estudos que incluíram apenas pacientes internados em UTI<sup>3</sup>.

Uma revisão sistemática com metanálise foi realizada com 14 estudos e uma amostra total de 3.492 pacientes, com o objetivo de investigar a associação entre o PCT e o Covid-19. Das análises dos estudos observaram-se taxas de infecções bacterianas secundárias variando de 4,7% a 19,5% e foram associadas ao aumento do risco de curso grave ou desfechos fatais (OR 20,8; IC 95% 11,6 a 37,4)<sup>25</sup>.

O isolamento de bactérias na análise preliminar de um estudo de coorte prospectivo conduzido na França<sup>26</sup>, observou valores inferiores aos 40,6%, detectados por meio de um painel de PCR (bactérias, vírus e genes de resistência antimicrobiana), em amostras do trato respiratório inferior de 32 pacientes com Covid-19.

O estudo francês *op. cit* teve como objetivo investigar coinfeção bacteriana em pacientes criticamente acometidos por Covid-19, através de testagem molecular rápida e medida do seu impacto no manejo da antibioticoterapia. Os autores concluem que a identificação de bactérias é essencial para se avaliar a coinfeção em Covid-19 em UTI. O uso de ferramentas de diagnóstico molecular e o início de antibióticos de espectro estreito são elementos-chave das diretrizes de manejo antimicrobiano da Covid-19 em pacientes críticos<sup>26</sup>.

A utilização de antibióticos no início da pandemia, ultrapassou 80% dos pacientes com Covid-19<sup>5</sup>. Há, inclusive, estudos nos quais essas taxas ultrapassam 90%<sup>8,10</sup>.

Uma coorte com amostra de 1.705 pacientes hospitalizados com Covid-19, de 38 hospitais de Michigan (EUA), selecionada entre 13 de março e 18 de junho de 2020 observou prevalência de 3,5% de infecções, no entanto 56,6% receberam terapia antibacteriana empírica precoce. Em todos os hospitais, o uso inicial de antibacteriano empírico variou de 27% a 84%<sup>27</sup>.

Em um estudo retrospectivo conduzido em duas emergências dos EUA com 73 pacientes com Covid-19, a taxa geral de prescrição de antimicrobianos foi de 37%. Uma possível explicação para as baixas taxas de prescrição foi a utilização da PCT rápida para orientar a decisão empírica do antibiótico. Dos 32 pacientes que tiveram o resultado de PCT disponível antes da prescrição do antibiótico ser efetivada, 25% receberam antibióticos em comparação com 46,3% daqueles que não realizaram teste de PCT ou dos quais o resultado só estava disponível após o pedido de antibiótico (-21,3%; IC 95% -42,74% a -0,06%,  $p=0,061$ )<sup>18</sup>.

A prescrição de antibióticos em relação aos valores séricos de PCT foi verificada no presente estudo. Nos pacientes com diagnóstico de infecção, não houve prescrição de antimicrobianos em 6,2% deles, 20% utilizaram e foi suspenso e 73,8% utilizaram e não foi suspenso. Em contrapartida, nos pacientes sem diagnóstico de infecção, apenas 28,9% não utilizaram antibióticos, 38% utilizaram e foi suspenso e 33,1% utilizaram e não foi suspenso. A não suspensão dos antimicrobianos, principalmente no grupo sem infecção, pode ter sido devido à obstinação terapêutica das equipes assistenciais, tendo em vista a gravidade dos casos.

Estudo retrospectivo, conduzido no Reino Unido com 118 pacientes com quadros leves a moderados de Covid-19 (não UTI), objetivou suspender o antimicrobiano com a nota de corte de PCT <0,25ng/mL. Os resultados apontaram que em 72,5% dos casos não foi iniciado e ou interrompido o antibiótico dentro de 48 horas<sup>17</sup>.

Um estudo retrospectivo também conduzido no Reino Unido com uma amostra de 368 pacientes com Covid-19, objetivou avaliar a prescrição de antimicrobianos, mortalidade e admissão na UTI. Nas análises, utilizando nota de corte de PCT de 0,25ng/mL, os pesquisadores observaram que 33% (n=73) dos pacientes do grupo PCT negativo (PCT ≤ 0,25ng/mL) estavam em uso de antibióticos 48 horas após o diagnóstico de



Covid-19, em comparação com 126 (84%) pacientes do grupo PCT positivo ( $PCT \geq 0,25 \text{ ng/mL}$ ) ( $p \leq 0,001$ ), o que sugere boa conformidade com a diretriz de redução da prescrição de antimicrobianos, sem aumento da mortalidade<sup>19</sup>.

Em análise secundária de um estudo prospectivo observacional multicêntrico realizado em 148 UTIs na Espanha, a presença de níveis mais baixos de PCT demonstrou ter um valor preditivo negativo de 94% para coinfeção bacteriana em pacientes de UTI com confirmação de influenza A (H1N1). Segundo os autores, isso pode demonstrar que baixos níveis séricos de PCT talvez seja uma boa ferramenta para se descartar a presença de coinfeção bacteriana<sup>28</sup>.

Em estudo realizado na Holanda com dados obtidos do *Good Clinical Practice - compliant data management system Castor*, o valor da PCT para identificar infecções secundárias foi demonstrado em uma análise de 66 pacientes criticamente enfermos. Apesar da PCR e da PCT estarem elevadas em muitos pacientes na apresentação inicial, aumentos secundários foram associados às superinfecções agravando a Covid-19. Este efeito foi particularmente distinto para PCT<sup>29</sup>.

A recomendação do *COVID-19 rapid guidelines* do *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sugere que níveis elevados de PCR não indicam necessariamente que a pneumonia é causada por bactérias ou SARS-COV-2. No entanto, níveis mais baixos de Proteína C-reativa indicam que uma infecção bacteriana secundária é menos provável<sup>4</sup>.

Os níveis séricos de procalcitonina podem sinalizar a extensão do processo infeccioso bacteriano que, quando não diagnosticado e tratado poderá evoluir para complicações maiores como sepse e/ou óbito. Este cenário representa a principal causa de morte na UTI e o aumento dos níveis séricos de procalcitonina poderia antever o agravamento do quadro clínico. A PCT pode ter relevância no diagnóstico de coinfeções, descalonamento e suspensão de antimicrobianos e prognóstico. Profissionais da saúde devem trabalhar de forma transdisciplinar buscando avanços benéficos para os pacientes acometidos pela Covid-19.

As limitações deste estudo incluem o fato de ter sido realizado em centro único e com desenho transversal retrospectivo, e não permitem generalizações, tampouco a relação de causa entre as variáveis de interesse. Embora o estudo tenha demonstrado associação entre a PCT e o uso de antimicrobianos, não foi possível determinar se foi apenas o resultado da PCT o que direcionou a prática clínica em relação à administração de antimicrobianos, pois nestes casos tanto o quadro clínico como outros marcadores de infecção podem ter afetado a decisão.

## CONCLUSÃO

A PCT pode ser uma ferramenta útil na detecção de coinfeção bacteriana em pacientes acometidos de Covid-19 grave. Os resultados permitem sustentar que a procalcitonina pode reduzir o uso empírico de antimicrobianos e estimular a detecção e identificação de patógenos, levando em consideração os dados clínicos e epidemiológicos.

É indispensável a análise contínua de dados e incentivo às pesquisas sobre a procalcitonina, com intuito de otimizar o manejo clínico dos indivíduos com infecções virais, como a Covid-19, além da disseminação do uso deste biomarcador pelos profissionais da saúde.

A PCT deve ser avaliada dentro de um conceito de gestão clínica do uso de antimicrobianos, priorizando, especialmente, as atividades realizadas por um time interdisciplinar, treinado, com linguagem comum, trazendo assim, mais segurança ao cuidado do paciente internado.

## REFERÊNCIAS

1. Wright B, Anderson D, Whitaker R, Shrader P, Bettger JP, Wong C, et al. Comparing health care use and costs among new Medicaid enrollees before and during the COVID-19 pandemic. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 21(1):1152. Available in: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-021-07027-6>.
2. Henry BM, Oliveira MHS de, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 58(7):1021–8. Available in: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-0369/html>.
3. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; (2):266–75. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255350/pdf/main.pdf>.
4. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28];136. Available in: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n136.full.pdf>.
5. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28];1985. Available in: <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1985.full.pdf>.
6. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, Holtman GA, Yang B, Davenport C, et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28];(11). Available in: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013787/epdf/full>.
7. Nazerian P, Gagliano M, Suardi LR, Fanelli A, Rossolini GM, Grifoni S. Procalcitonin for the differential diagnosis of COVID-19 in the emergency department. Prospective monocentric study. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 16(6):1733–5. Available in: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11739-021-02641-y.pdf>.
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients Wwith 2019 novel Coronavirus–Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 323(11):1061. Available in: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>.
9. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 75(7):1730–41. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14238>.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 395(10223):497–506. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/pdf/main.pdf>.
11. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2007 [cited on 2022 Apr. 28]; 7(1):10. Available in: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2334-7-10.pdf>.
12. Seaton RA, Gibbons CL, Cooper L, Malcolm W, McKinney R, Dundas S, et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J Infect* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 81(6):952–60. Available in: <https://www.journalofinfection.com/action/showPdf?pii=S0163-4453%2820%2930616-2>.
13. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 56(2):106051. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/>

[article/pii/S0924857920302211](https://doi.org/10.1590/1984-2665-2022-0011).

14. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 505:190–1. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898120301066>.
15. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 22:782–4. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716520301922>.
16. Ashiru-Oredope D, Kerr F, Hughes S, Urch J, Lanzman M, Yau T, et al. Assessing the impact of COVID-19 on antimicrobial stewardship activities/programs in the united Kingdom. *Antibiotics* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 10(2):110. Available in: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/2/110/htm>.
17. Peters C, Williams K, Un EA, Little L, Saad A, Lendrum K, et al. Use of procalcitonin for antibiotic stewardship in patients with COVID-19: a quality improvement project in a district general hospital. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 21(1):e71–6. Available in: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmed.2020-0614>.
18. Pulia MS, Wolf I, Schwei RJ, Chen D, Lepak AJ, Schulz LT, et al. Antibiotic prescribing patterns for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in two emergency departments with rapid procalcitonin. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 42(3):359–61. Available in: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X2001329X/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X2001329X/type/journal_article).
19. Williams EJ, Mair L, Silva TI de, Green DJ, House P, Cawthron K, et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 110:103–7. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670121000232>.
20. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 70(3):538–42. Available in: <https://academic.oup.com/cid/article/70/3/538/5523199>.
21. Wolfisberg S, Gregoriano C, Schuetz P. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2022 [cited on 2022 Apr. 28]; 59(1):54–65. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2021.1975637>.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde [Internet]. 2. ed. Brasília-DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017 [cited on 2022 Apr. 28]. Available in: [http://www.saude.mt.gov.br/upload/controle-infeccoes/pasta5/novo/novos\\_criterios\\_diagnosticos\\_nacionais\\_iras\\_2017.pdf](http://www.saude.mt.gov.br/upload/controle-infeccoes/pasta5/novo/novos_criterios_diagnosticos_nacionais_iras_2017.pdf).
23. R Core Team. The R project for statistical computing [Internet]. R project. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]. Available in: <https://www.R-project.org/>.
24. Kruger AR, Vier C da V, Saute AABQ, Kreutz DNM, Kunst L, Miltersteiner D da R, et al. Perfil epidemiológico de pacientes com COVID-19 em UTI de hospital de referência do sul do Brasil: a idade como fator de risco para pior desfecho. *Res Soc Dev* [Internet]. 2022 [cited on 2022 Aug. 09]; 11(2):e57611225672. Available in: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25672>.
25. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2022 [cited on 2022 Apr. 28]; 77(2):268–72. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17843286.2020.1824749>.
26. Verroken A, Scohy A, Gérard L, Wittebole X, Collienne C, Laterre P-F. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: a prospective cohort analysis. *Crit Care* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 24(1):410. Available in: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03135-7>.

27. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 72(10):e533–41. Available in: <https://academic.oup.com/cid/article/72/10/e533/5895253>.
28. Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, Schuetz P, Trefler SI, Solé-Violán J, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: a CHAID decision-tree analysis. *J Infect* [Internet]. 2016 [cited on 2022 Apr. 28]; 72(2):143–51. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445315003722>.
29. Berkel van M, Kox M, Frenzel T, Pickkers P, Schouten J. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? *Crit Care* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 24(1):600. Available in: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03291-w>.

## PROCALCITONINA COMO FERRAMENTA DE GERENCIAMENTO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES COM COVID-19

### RESUMO:

**Objetivo:** investigar a relação da procalcitonina no diagnóstico diferencial de coinfeção bacteriana em pacientes com Covid-19. **Método:** estudo transversal retrospectivo, realizado em unidade de terapia intensiva em hospital público do sul do Brasil, entre fevereiro e março de 2021, mediante formulário. Realizaram-se análises estatísticas descritivas e de associação entre variáveis. **Resultados:** dos 231 pacientes, 28,14% apresentaram infecção, 63,20% de sítio pulmonar, em 25% ocorreu isolamento de bactérias, 77,49% utilizaram antimicrobianos e em 14,72% dos casos foi observada procalcitonina > dois ng/mL. Houve associação significativa entre uso de antimicrobiano e infecção ( $p=0,001$ ), isolamento de bactérias ( $p<0,001$ ), topografia da infecção ( $p<0,001$ ), valores de procalcitonina ( $p<0,001$ ). O uso da procalcitonina mostrou associação com infecção bacteriana ( $p<0,001$ ), isolamento de bactéria ( $p<0,001$ ), uso de antimicrobianos ( $p=0,001$ ), e óbito ( $p<0,001$ ). **Conclusão:** a procalcitonina pode reduzir o uso empírico de antimicrobianos e estimular a detecção e identificação de patógenos, levando em consideração os dados clínicos e epidemiológicos.

**DESCRITORES:** Gestão de antimicrobianos; Covid-19; Pró-calcitonina; Serviços de controle de infecção hospitalar; Unidade de terapia intensiva.

## PROCALCITONINA COMO HERRAMIENTA PARA EL MANEJO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON COVID-19

### RESUMEN:

**Objetivo:** investigar la relación de la procalcitonina en el diagnóstico diferencial de coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19. **Método:** estudio transversal y retrospectivo realizado entre febrero y marzo de 2021 en la unidad de cuidados intensivos de un hospital público del sur de Brasil, por medio de un formulario. Se realizaron análisis estadísticos descriptivos y de asociación entre variables. **Resultados:** de los 231 pacientes, el 28,14% presentó infección (el 63,20% en los pulmones), en el 25% se aislaron las bacterias, el 77,49% utilizó antimicrobianos y en el 14,72% de los casos se empleó procalcitonina > 2 ng/mL. Hubo una significativa asociación entre uso de antimicrobianos e infección ( $p=0,001$ ), aislamiento de bacterias ( $p<0,001$ ), topografía de la infección ( $p<0,001$ ) y valores de procalcitonina ( $p<0,001$ ). La utilización de procalcitonina demostró estar asociada con infección bacteriana ( $p<0,001$ ), aislamiento de bacterias ( $p<0,001$ ), uso de antimicrobianos ( $p=0,001$ ) y fallecimiento ( $p<0,001$ ). **Conclusión:** la procalcitonina puede reducir el uso empírico de antimicrobianos y estimular la detección e identificación de patógenos, considerando los datos clínicos y empíricos.

**DESCRIPTORES:** Manejo de Antimicrobianos; COVID-19; Procalcitonina; Servicios de Control de Infecciones Hospitalarias; Unidad de Cuidados Intensivos.

Recebido em: 25/03/2022

Aprovado em: 12/12/2022

Editora associada: Dra. Juliana Balbinot Reis Girondi

### Autor Correspondente:

Clovis Cechinel

Universidade Federal do Paraná

Avenida Iguçu, 2849 ap 61, cep 80240-030, Curitiba, Paraná

E-mail: cechinelc@hotmail.com

### Contribuição dos autores:

Contribuições substanciais para a concepção ou desenho do estudo; ou a aquisição, análise ou interpretação de dados do estudo - Lenardt MH, Cechinel C, Rodrigues JAM, Binotto MA, Zanata I de L, Kraus R, Marques DM da S; Elaboração e revisão crítica do conteúdo intelectual do estudo - Lenardt MH, Cechinel C, Rodrigues JAM, Binotto MA, Zanata I de L, Kraus R, Marques DM da S; Responsável por todos os aspectos do estudo, assegurando as questões de precisão ou integridade de qualquer parte do estudo - Lenardt MH, Cechinel C, Rodrigues JAM, Binotto MA, Zanata I de L, Kraus R, Marques DM da S. Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

ISSN 2176-9133



Este obra está licenciada com uma [Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).